FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LILLE

Année scolaire 1929-1930

# THÈSE

N° 25

POUR

## LE DOCTORAT EN MÉDECINE

*Présentée et soutenue le 28 Mars 1930, à 17 heures*

PAR


**Lucien POUYET**

Né le 20 Février 1905, à Sare (Basses-Pyrénées)


# CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES Syndrômes Agranulocytaires

*Le candidat répondra, en outre, aux questions qui lui seront adressées sur les différentes parties de l'enseignement médical.*

*Président de la thèse :* M. PIERRET.

*Suffragants :* MM. BERTIN. GERNEZ. NAYRAC.


LILLE

DOURIEZ - BATAILLE

*140, rue Nationale*

1930

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546812_0019

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LILLE

Année scolaire 1929-1930

# THÈSE

N° 25

POUR

## LE DOCTORAT EN MÉDECINE

*Présentée et soutenue le 28 Mars 1930, à 17 heures*

PAR

**Lucien POUYET**

Né le 20 Février 1905, à SARE (Basses-Pyrénées)

# CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES Syndrômes Agranulocytaires

*Le candidat répondra, en outre, aux questions qui lui seront adressées sur les différentes parties de l'enseignement médical.*

*Président de la thèse :* M. PIERRET.

*Suffragants :* MM. BERTIN. GERNEZ. NAYRAC.

LILLE

DOURIEZ - BATAILLE

*140, rue Nationale*

1930

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

# UNIVERSITÉ DE LILLE

## FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen : M. Ch. Dubois ( I. ✠ ). — Assesseur : M. E. Gérard ( ✱ I. ✠ ).

| | | |
|---|---|---|
| Clinique médicale | MM. Carrière (O. ✱, I. ✠), | professeur |
| | Combemale (O. ✱, I. ✠ M) | id. |
| Clinique chirurgicale | Gaudier (O. ✱, ⚚, I. ✠), | id. |
| | Lambret (C. ✱, I. ✠), | id. |
| Clinique des mal. cutanées et syphilit. | Charmeil ( ✱, I. ✠ ), | id. |
| Clinique obstétricale | Bué ( ✱, I. ✠), | id. |
| Pathologie interne et expérimentale et Clinique des maladies de l'appareil digestif | Surmont ( ✱, I. ✠, ✠), | id. |
| Pathologie externe et Clinique des maladies des voies urinaires | Potel ( ✱, ⚚, I. ✠ ), | id. |
| Anatomie pathol. et Pathol. générale. | Ingelrans, (I. ✠), | id. |
| Physiologie | Dubois (I. ✠), | id. |
| Anatomie | Cordier (A. ✠), | id. |
| Histologie | Debeyre (O. ✱ ⚚ I. ✠ ✠) | id. |
| Chimie minérale et Toxicologie | Vallée ( ✱, I. ✠). | id. |
| Chimie organique | Polonowski (A. ✠ ⚚ ). | id. |
| Matière médicale et Botanique | Fockeu ( ✱, I. ✠, ⚚. ✠ ) | id. |
| Pharmacie et Pharmacologie | Gérard (Ernest) ( ✱, I. ✠), | id. |
| Zoologie médicale et pharmaceutique | Desoil ( ✱, I. ✠), | id. |
| Accouchements et Hygiène de la première enfance | Paucot (A ✠), | id. |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie | Le Fort (C. ✱, ⚚ I. ✠, O, ✠), | id. |
| Clinique psychiâtrique. | Raviart ( ✱, I. ✠), | id. |
| Clinique médicale infantile | Minet (I. ✠), | id. |
| Thérapeutique | Doumer Ed. (I. ✠), | id. |
| Médecine opératoire | Vanverts, ( ✱ I. ✠), | id. |
| Hygiène et Bactériologie | Pierret (I. ✠). | id. |
| Médecine légale | Leclerq ( ✱ ⚚, I. ✠), | id. |
| Hydrologie et Crénothérapie | Duhot (I. ✠) | id. |

Professeurs titulaires non pourvus de chaire

MM. Morvillez (A. ✠) ; Combemale P. (A. ✠)

### Cours complémentaires

| | | |
|---|---|---|
| Clinique ophtalmologique. | MM. Toulant | chargé du cours |
| Clinique oto-rhino-laryngologique | M. Debeyre (O, ✱, ⚚, I ✠, ✠) | id. |
| Chimie analytique | Polonovski ( ⚚, A ✠), | id. |
| Physique pharmaceutique | Sonneville (A. ✠), | id. |
| Parasitologie | Lavier (⚚), | id. |
| Déontologie | Bertin (✱, I. ✠), | id. |
| Physique médicale. | Fabre ( ✱, I. ✠), | id. |

Doyens honoraires : MM. de Lapersonne (O. ✱, I. ✠), Combemale (O ✱, I. ✠), Charmeil.

Professeurs honoraires : MM. Moniez (O. ✱, I. ✠), Calmette (C. ✱), Lescœur (I. ✠). Baudry (✱ I. ✠, ✠), Verdun (✠ I.), Debierre, (✱, I. ✠), Doumer (✱, I. ✠), Curtis (✱ I. ✠), Lemoine (✠ I. ✠). Bédart (O. ✱, I. ✠).

Agrégés en exercice :

MM. Gérard M. ( ⚚ ✱ I. ✠), P. Delannoy (A. ✠), Paquet ( ⚚, I. ✠), Bertin (✱), Legrand ( ⚚, ✠ A. ✠), Swynghedauw ( ⚚, A. ✠), Lavier ( ⚚ O. A. ✠), Auguste, Gernez, Nayrac.

---

La Faculté a décidé que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend y attacher aucune approbation ni improbation (Décision de la Faculté en date du 28 février 1878).

A MON PÈRE ET A MA MÈRE.

Humble témoignage d'affection et de profonde reconnaissance.

---

A MA SŒUR.

---

A MA FAMILLE.

---

A MES AMIS.

---

A MES CAMARADES.

---

A Monsieur le Professeur LANGERON

*Professeur de Clinique Médicale à la Faculté Libre de Lille*

C'est à lui que nous devons le sujet de cette thèse. Nous le remercions bien vivement des conseils qu'il nous a donnés, et de son enseignement précieux au cours de nos études.

---

A TOUS MES MAITRES

*de la Faculté Libre de Lille*

---

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur PIERRET

Qu'il veuille bien agréer l'expression de notre vive reconnaissance pour le grand honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider cette thèse.

---

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY.

---

# Introduction

En Juillet 1922, Schultz apportait à la Société de Médecine de Berlin cinq observations d'une affection nouvelle, survenue chez des femmes d'âge moyen, et caractérisée :

1° Au point de vue clinique : par un état infectieux grave, avec ictère, angine ulcéro-nécrotique, et évolution rapidement mortelle.

2° Au point de vue hématologique : par une leucopénie extrême, et la disparition presque complète des polynucléaires. Les hématies ne présentaient pas d'altérations anémiques ; il n'y avait pas d'éléments pathologiques dans le sang, ni de signes de diathèse hémorragique, et les plaquettes sanguines étaient en nombre normal. L'autopsie confirmait la carence granulocytaire au niveau de la moelle.

Il s'agissait pour Schultz, d'une maladie nouvelle, sans étiologie précise, qu'il proposa d'appeler « agranulocytose ».

Depuis ces travaux, de nombreuses observations ont été publiées ; mais il en est peu qui rentrent dans le cadre fixé par Schultz. De sorte que beaucoup d'auteurs ne considèrent plus l'agranulocytose de Schultz comme une maladie autonome du système granuleux, mais en font selon l'expression d'Aubertin, « une forme particulière d'un syndrôme plus général, dont le substratum fondamental est la carence du système granulocytaire ».

C'est pour appuyer cette opinion qu'il nous a semblé intéressant de rapporter quatre observations dûes à l'obligeance de Monsieur le Professeur Langeron, et de rappeler à ce propos quelques-unes des observations déjà publiées, que nous classerons en deux groupes :

1) les syndrômes agranulocytaires idiopathiques ;

2) les syndrômes agranulocytaires symptomatiques.

# Historique

Türk, en 1907, avait déjà remarqué au cours de certaines septicémies l'existence d'une formule sanguine particulière, caractérisée par une leucopénie considérable et la disparition des polynucléaires. Des faits analogues furent observés, par Sursberg en 1912, par Marchand en 1913. Puis, sont venues en 1922 les publications de Schlutz, qui décrit l'agranulocytose, et en fait une entité clinique nettement définie. En 1923, Friedemann consacre un mémoire à l'« angina agranulocytotica ». Ces publications ont été le point de départ de nombreux travaux. Ce sont surtout les auteurs de langue allemande, qui se sont occupés de l'agranulocytose : Versé, M^lle^ Léon, Jacobowitz, Lauter, David, Zadek, Pfab, Reye, Bantz, Schœfer, Zikowsky, Hirsch, etc... plus récemment, Bickel, Christof, Reyne... ont publié des faits et des mémoires. Nous citerons encore : les travaux de Tempka en Pologne ; de Paroulek, Jedlicka et Pelnar, en Tchéco-Slovaquie ; ceux de Miss Lowet, Kastlin, Moore et Wieder, Wilson, aux Etats-Unis ; les récents mémoires de Rose et Houser, et de Spengler.

En France, le premier cas d'agranulocytose fut publié par Flandin en 1926. A la même époque, Aubertin publia un cas d'agranulocytose post-arsenobenzolique. La même année ont paru les revues générales de Roch et Mozer, et de Mouzon. Turriès en 1927 a étudié les syndrômes non classés à mononucléose. Mais parmi les travaux français, nous citerons surtout l'important mémoire d'Aubertin et Lévy, paru en 1928, et dont nous nous sommes largement inspirés.

En 1929, Baize et Boquien et P. Chevallier, ont également publié des revues générales sur la question. En outre, nous avons relevé la publication de diverses observations que nous rapporterons plus loin.

I

# Syndrômes agranulocytaires idiopathiques

On peut les classer en trois groupes :

1) Les formes pures : qui rentrent dans le cadre nosologique tracé par Schultz. Dans ces cas, il y a atteinte élective et exclusive du système granulocytaire.

2) Les formes associées : elles ont été décrites par Aubertin, et on voit le syndrôme agranulocytaire évoluer de pair avec un syndrôme, soit anémique, soit hémorragique.

3) Les formes de transition : elles s'observent au cours des lymphadénies, et constituent des états intermédiaires, qu'il est difficile de classer dans un groupe bien défini.

Quelle que soit la variété du tableau clinique réalisé par ces différents syndrômes, la carence granulocytaire leur imprime dans la plupart des cas une allure spéciale, et constitue un lien commun entre tous ces états.

## A. — FORME PURE DE SCHULTZ

Comme exemple d'agranulocytose pure, nous nous bornerons à citer deux observations recueillies dans les Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris.

Aubertin. — Per..., âgé de 59 ans, charbonnier, entre dans notre service le 15 mars 1927, dans un état extrêmement grave.

**Histoire de la maladie.** — Aux dires de son entourage, il n'a jamais eu de maladies importantes et le début de la présente affection est survenu brusquement, en pleine santé, le 13 mars, marqué par de la fièvre, des frissons, et un violent mal de gorge. Le lendemain aux mêmes troubles qui persistent, se surajoute de la gêne respiratoire ; enfin le 15 mars, devant l'accentuation des signes généraux de la maladie, on conduit le malade à l'hôpital à 2 heures de l'après-midi.

A l'examen, on constate que le malade est dans un état de prostration marquée ; la connaissance est cependant conservée, mais la parole est difficile, nasonnée et lente. La température est à 40°6, le pouls bat à 150, dépressible, filant, mais régulier. Les téguments sont d'une pâleur jaunâtre avec tendance cyanotique du visage et des extrémités. Les conjonctives sont subictériques. Le malade est dyspnéique, et la respiration s'accompagne d'un râle trachéal bruyant. Par les commissures labiales s'écoule, en bavant, une salive verdâtre fétide qui n'a cependant pas l'aspect purulent. La langue est sèche, couverte d'un enduit noirâtre, la muqueuse buccale est pâle dans son ensemble ; par contre le voile du palais est rouge et tuméfié ; au niveau du pilier antérieur droit, on voit une zone nécrotique, mais il n'y a pas d'ulcération. Les ganglions cervicaux ne sont pas tuméfiés. Le foie et la rate ne sont pas augmentés de volume. Nulle part, on ne relève d'adénopathies dans les aires ganglionnaires superficiel-

les. Par ailleurs, l'examen ne nous montre rien de particulier : les bruits du cœur sont mous, mais réguliers ; l'auscultation révèle l'existence de quelques râles sous-crépitants, au niveau des deux bases pulmonaires, sans signes en foyer. Il n'y a pas d'œdèmes, pas de purpura, pas d'exanthème. Les urines sont limpides, un peu foncées ; elles contiennent des traces d'albumine et des pigments biliaires.

**Evolution.** — Dans les heures qui suivent, en dépit d'une thérapeutique par les injections d'huile camphrée, de caféïne et de sérum glucosé, l'état du malade s'aggrave encore, la dyspnée s'accentue ; il existe un véritable état asphyxique, avec cyanose et la mort survient dans le coma, à huit heures et demie du soir, le troisième jour de la maladie.

Examen du sang :

| | | |
|---|---|---|
| Hémoglobine au Tallqvist ..... | 70 | p. 100 |
| Globules rouges ..... | 4.680 | » |
| Valeur globulaire ..... | 1,2 | |
| Globules blancs ..... | 1.200 | |

La formule leucocytaire est la suivante :

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Polynucléaires neutropiles .... | 1 | p. 100 | 12 | p. m.mc. |
| Eosino et basophiles ..... | 0 | » | 0 | » |
| Moyens mono à protoplasma faiblement basophile ..... | 16 | » | 192 | » |
| Grands mono pâles ..... | 11 | » | 132 | » |
| Moyens mono pâles ..... | 32 | » | 384 | » |
| Mono à type de leucoblaste.... | 1 | » | 12 | » |
| Lymphocytes ..... | 14 | » | 168 | » |
| Monocytes à grains azur ..... | 25 | » | 300 | » |

Il existe des débris cellulaires en assez grand nombre, mais parmi ceux-ci on ne voit aucun polynucléaire en histolyse.

Il n'y a pas de lésions anémiques des hématies, pas d'hématies nuclées. Nous n'avons pas compté les plaquettes sanguines, mais sur les lames colorées elles paraissent en nombre sensiblement normal. A noter leur grande inégalité de diamètre. Le temps de saignement est de une demi-minute ; le signe du lacet est négatif. Une hémoculture est restée stérile. L'ensemencement à par-

tir des lésions bucco-pharyngées n'a produit que du staphylocoque blanc.

*Autopsie.* — Les lésions macroscopiques n'offraient rien de bien particulier. Le cœur, le foie, la rate, les ganglions étaient normaux. A noter des adhérences anciennes au niveau du poumon droit, et de la congestion hypostatique des deux bases pulmonaires. Le tractus digestif n'est pas modifié dans son ensemble, sauf quelques petites tâches punctiformes hémorragiques au niveau de la muqueuse gastrique.

La moelle costale très grasse, présente des zones alternées jaunes et rouges.

Microscopiquement : les ganglions ne sont guère modifiés; il y a un léger degré de sclérose ; on n'y trouve pas de polynucléaires.

Le foie a l'aspect d'un foie gras; il y a une sclérose légère autour des canaux biliaires, mais l'ordination générale des espaces portes est relativement conservée.

La rate présente des zones hémorragiques étendues et diffuses ; au niveau de ces zones on trouve des lymphocytes et des splénocytes. Les corpuscules de Malpighi un peu réduits apparaissent purement lymphocytaires ; lésions importantes de mésartérite et de périartérite des artères malpighiennes. Nulle part, on ne voit de cellules granuleuses.

La moelle costale est grasse, pauvre en éléments cellulaires, riche en vacuoles graisseuses. L'érythropoièse paraît normale. La leucopoièse est diminuée ; on ne voit que des cellules du type lymphocytaire, quelques rares leucoblastes et pas du tout de granulocytes.

La réaction des peroxydases pratiquée selon la technique de Fiessinger, a été constamment négative sur les lames de sang, les frottis de pulpe ganglionnaire, les frottis de rate et de moelle osseuse.

II. — Ed. Benhamou, A. Nouchy et A. M. Sudaka-Planty.

M^me^ A..., 37 ans, est prise brusquement, le 3 mars 1929, de fièvre, frissons et céphalée, bientôt accompagnés d'asthénie progressive et de prostration, qui inquiètent l'entourage.

Comme antécédents : on note une crise de rhumatisme articulaire subaïgu en février 1924, avec insuffisance mitrale bien compensée. Pas de maladies d'enfance, en dehors d'angines fréquentes qui avaient nécessité à l'âge de dix ans l'ablation des amygdales. Septième enfant d'une mère diabétique et d'un père artérioscléreux ; mariée depuis six ans, et pas d'enfant ; pas de spécificité.

Le 13 mars 1929, elle est abattue, sans forces et comme affalée sur son lit. La température est de 39°, le pouls bat à 128, la respiration est un peu haletante. Sur l'hémithorax gauche, présence de bulles grisâtres ayant les dimensions d'un gros pois. Au niveau du manubrium sternal, quelques petites bulles confluentes en traînées horizontales, reposant sur un plafond rougeâtre, érysipélatoïde ; une bulle isolée sous l'aisselle droite, une autre sous la pointe de l'omoplate droite ; pas de tâches rosées, pas de purpura, pas d'ecchymoses. Bulles grisâtres sur le pourtour de l'anus, dont quelques-unes sont confluentes et atteignent l'orifice. Gorge rougeâtre, avec une petite bulle blanchâtre sur le pilier antérieur ; un ganglion isolé sous l'angle maxillaire droit. Pas d'autres adénopathies. La rate est normale ; le foie légèrement augmenté de volume, non douloureux. Foyer de sous-crépitants à la base du poumon gauche. Petit souffle d'insuffisance mitrale. Traces d'albumine dans les urines. Réflexes normaux.

L'ensemble de ces symptômes fait penser à une agranulocytose, et l'examen hématologique confirme ce diagnostic, en montrant la leucopènie, et l'absence totale de granulocytes sur les lames. Les auteurs avaient éliminé l'endocardite maligne, la septicémie à streptocoques ou à staphylocoques, la leucémie aiguë. L'hémoculture avait été négative, ainsi que les séro-diagnostics T. A. B.

Les jours suivants, trois symptômes s'accusaient : la dyspnée (sans toux, ni expectoration), la tachycardie, la diarrhée (10 à 30 selles jaunâtres et semi-liquides). Le 16 mars, les bulles du manubrium faisaient place à une ulcération nécrotique, sans tendance hémorragique. Le 17 mars, quelques bulles anales s'ulcéraient à leur tour. Le 19 mars, la bulle du pilier antérieur fait place à un cratère creusé et recouvert de fausses membranes. Le 20, nécrose

du pilier antérieur gauche sans phénomènes hémorragiques. La malade ne se plaint de rien, le dyspnée ne la gêne guère, l'euphorie est remarquable.

Le 21 mars, on constate dans la région manubriale une large perte de substance. Disparition des sous-crépitants de la base gauche, mais présence d'un foyer broncho-pneumonique plus important à la base droite ; la ponction exploratrice ramène quelques centimètres cubes d'un liquide citrin. Le 22 mars, l'asthénie et la prostration sont extrêmes, les phénomènes généraux très accusés ; les urines très colorées contiennent 0 gr. 25 d'albumine. Le sérum sanguin franchement jaunâtre contient 5 unités Van den Bergh de bilirubine.

Le 23, s'installe un délire tranquille, et la malade succombe assez brusquement, sans agonie.

Toutes les thérapeutiques instituées restèrent inefficaces. L'injection d'essence de térébenthine ne provoqua aucune réaction. La leucopénie continua de s'accentuer, malgré toutes les médications leucogènes.

*Examens de laboratoire :*

— Le 13 mars. Séro-diagnostic négatif : T. A. B. et mélitensis. Hémoculture en bouillon de viande peptonée aérobie : négative.

— Le 15 mars : on trouve dans la sérosité d'une bulle, des éléments cellulaires assez altérés, dont deux poly ; mononucléaires presque exclusifs. Nombreux amas de staphylocoques à l'examen direct.

Après culture (bouillon gélosé), staphylocoque blanc pur.

— Le 18 mars, écouvillonnage de gorge : éléments cellulaires nécroses, quelques amas de staphylocoques, pas d'autres germes.

— Le 19 mars. Epreuve de l'adrénaline : forte leucocytose à la quinzième, vingtième et vingt-cinquième minute, mais sans poly.

— Le 21 mars. Examen de l'exsudat pleural ; cultures sur gelose à l'extrait globulaire de Legroux : symbiose de B. Pfeiffer et M. Catarrbralis.

Bilirubinèmie : 5 unités Van den Bergh. Urée sanguine : 0 gr. 85.

Tension superficielle du sérum : 62,5 dynes par cm. de fil.

*Examen du sang :*

— Le 13 mars. Globules rouges : 4.290.000.

Globules blancs : 4.000 ; un seul polynucléaire neutrophile ; 41 lymphocytes ; 18 moyens mononucléaires ; 33 grands mononucléaires ; 7 monocytes à grains azur.

— Le 15 mars. — Formule analogue, avec 3.475 globules blancs.

— Le 18 mars. Signe du lacet négatif ; temps de saignement: 3 minutes.

Temps de coagulation : 10 minutes. Plaquettes : 328.000.

— Le 19 mars. Globules rouges : 3.370.000. Globules blancs : 2.160. Plaquettes : 218.000

— Le 22 mars. Globules rouges : 2.770.000. Globules blancs : 2.250. Plaquettes : 166.000. Un seul polyneutrophile ; 45 lympho, dont 6 à cyto très basophile ; 18 moyens mono, 24 grands ; 12 monocytes à grains azur.

**Etiologie :**

L'agranulocytose de Schultz a une prédilection pour le sexe féminin, qu'elle atteint dans une proportion de 80 p. 100 des cas (Reyne).

On l'observe surtout à l'âge moyen de la vie ; on l'a cependant signalée chez le nourrisson, et un cas de Friedemann a trait à une femme de 63 ans.

Les antécédents pathologiques de ces malades n'offrent rien de spécial ; on n'y relève en particulier aucune tare sanguine, et la plupart des sujets atteints jouissaient auparavant d'une parfaite santé.

On n'a signalé jusqu'ici aucun cas de contagion.

**Symptomatologie :**

Le début est souvent brutal, marqué par des frissons répétés, une brusque élévation thermique à 40 degrés, et une grave atteinte de l'état général. L'angine est fréquente, dès cette période .

Dans d'autres cas, le début est moins rapide, marqué parfois par une période prémonitoire d'invasion (fatigue, lassitude et céphalée), pouvant durer de quelques jours à deux semaines.

En somme les malades arrivent rapidement à la période d'état, caractérisée :

1) par un syndrôme infectieux grave ;

2) des phénomènes ulcéro-nécrotiques à prédominance pharyngée ;

3) un syndrôme hématologique caractéristique ;

4) un ensemble de caractères négatifs (Schultz).

**Syndrôme toxi-infectieux :**

L'état général est toujours très atteint, et la toxi-infection intéresse tout l'organisme.

La fièvre ne manque jamais ; elle est toujours élevée, souvent irrégulière et oscillante, quelquefois en plateau ; on rencontre les différents types.

Le pouls suit la température ; il est petit, rapide, hypotendu, et bat entre 120 et 150 par minute.

La fatigue est intense ; les forces sont rapidement altérées ; le malade est asthénique et frissonnant.

L'ictère dans la moitié des cas, traduit l'atteinte

hépatique, à une période quelconque de l'évolution ; en son absence, Benhamou a trouvé le taux de la bilirubine augmenté dans le sérum sanguin.

L'oligurie, avec albuminurie légère, constitue les troubles urinaires les plus fréquents. Parfois les urines sont ictériques, ou bien urobilinuriques ; plus rarement l'examen microscopique y décèle des cylindres granuleux.

Les troubles respiratoires sont fréquents. Certains malades présentent de la dyspnée sans toux, ni expectoration ; et, l'examen révèle souvent des signes de bronchite ou de congestion pleuro-pulmonaire, surtout à la période terminale.

Les troubles nerveux peuvent être marqués : les malades sont agités et délirants, ou bien plongés dans un état de torpeur continue, analogue au tuphos ; dans certains cas, apparaît une euphorie paradoxale (Aubertin).

Les vomissements et la diarrhée (Benhamou) sont les seuls troubles digestifs rarement signalés.

La peau dont la pâleur est frappante, est parfois le siège d'éruptions du type érythémateux (Jacobowitz), vésiculeux, ou bulleux.

Ces symptômes intéressent tout l'organisme, et évoquent l'idée d'une septicémie. Cependant dans les cas envisagés ici, l'hémoculture reste en général négative, sauf à la période agonique (Mouzon).

**Phénomènes ulcéro-nécrotiques :**

Les altérations de la peau et des muqueuses au cours de l'agranuloeytose ont fait l'objet d'un récent mémoire

de Reyne ; elles ont une grande importance, en raison de leur fréquence et de l'allure spéciale qu'elles impriment au syndrôme.

a) Les manifestations bucco-pharyngées sont les plus fréquentes ; elles apparaissent souvent dès le début de la maladie ; on observe toutes les transitions depuis l'angine simple jusqu'à la gangrène. Après un premier stade érythémateux, la muqueuse est le siège d'une tuméfaction œdémateuse, qui se recouvre rapidement d'enduits ; cet exsudat parfois blanchâtre, ou bien grisâtre et adhérent, prend souvent un aspect diphtéroïde. Bientôt des ulcérations se creusent, à fond sanieux, à contours arrondis ou ovalaires ; elles sont comme taillées dans une zone de nécrose, d'aspect humide et gangréneux. Ces lésions se rencontrent surtout au niveau des amygdales ; elles y restent localisées, ou deviennent rapidement extensives ; la langue, les gencives, le pharynx, le larynx, le palais, les joues et même les lèvres peuvent être intéressés.

L'examen des frottis montre une flore microbienne banale. D'après Reyne l'association fuso-spirillaire est fréquente, et de nombreux cas d'agranulocytose ont été étiquetés angine de Vincent.

Les signes fonctionnels sont souvent intenses : l'haleine est fétide, la salivation abondante ; la mastication et la déglutition sont gênées au prorata des lésions, qui provoquent parfois du trismus.

Malgré l'intensité des phénomènes locaux, les réactions ganglionnaires sont minimes, et l'on n'observe

jamais de zone de suppuration, ni d'hémorragies importantes au niveau des ulcérations.

b) Le processus ulcéro-nécrotique peut atteindre d'autres régions que le pharynx : la vulve, le vagin, le col utérin, l'anus, le rectum, l'œsophage la conjonctive le nez, divers territoires cutanes, peuvent être intéressés ; l'autopsie montre en outre l'atteinte fréquente du tube digestif sur toute son étendue.

L'examen bactériologique des escarres montre des microbes très variés : streptocoques, staphylocoques. pneumocoques, et de nombreux anaérobies.

La constatation d'un syndrôme toxi-infectieux grave, associé à ces altérations de la peau et des muqueuses, qui ne font pas leur preuve, doit entraîner un examen du sang ; c'est là que réside la clef du problème.

**Syndrôme hématologique :**

Il est caractérisé par l'atteinte exclusive du système granulocytaire.

a) La leucopénie. — Elle s'observe à un degré accentué dans la majorité des cas. Le chiffre des leucocytes oscille souvent autour de 1000 ; dans les observations de Bantz, de Richt et Hartemann on n'en comptait que 300, 138 dans un cas de Geschelin. Dans les cas, où plusieurs numérations ont pu être faites, on voit le taux des leucocytes diminuer progressivement, ou bien rester à peu près fixe jusqu'à la mort. Par contre dans les cas à évolution favorable (Lauter), les globules blancs remontent

progressivement à leur taux normal. Aubertin fait remarquer qu'il ne semble pas y avoir de relation évidente, entre la sévérité de l'affection et l'importance de la leucopénie ; aussi bien, ce qui caractérise surtout le syndrôme, c'est la diminution considérable des polynucléaires, ou agranulocytose.

b) La formule leucocytaire. — Elle est typique et caractérisée par la prédominance des mononucléaires ; ce sont des éléments du type lymphocytaire, et des monocytes, en proportions variables ; ils atteignent 90 à 99, parfois même 100 % du pourcentage. Leur nombre absolu est cependant dans la majorité des cas, inférieur à la normale.

Les polynucléaires tendent par contre à disparaître de la formule ; on n'en compte en moyenne que 1 ou 2 sur 100. Leur taux relatif et leur chiffre absolu sont donc considérablement réduits.

La médication leucogène et l'épreuve de l'adrénaline n'apportent guère de modifications à l'image sanguine. Les réactions des oxydases et des peroxydases demeurent négatives sur les lames de sang, et confirment la carence granulocytaire.

**Caractères négatifs de Schultz :**

A cette triade symptomatique, (état infectieux grave, manifestations ulcéro-nécrotiques, disparition des polynucléaires) Schultz oppose un ensemble de caractères

négatifs, qui caractèrisent la forme pure de l'agranulocytose.

Les globules rouges et les plaquettes sont en nombre normal ; leur taux est parfois diminué, mais dans des proportions infimes. Les hématies ne présentent ni anisocytose, ni poïkilocytose, ni polychromatophilie, et l'on n'observe jamais d'hématies nucléées, ni d'autres éléments cellulaires anormaux.

La crase sanguine n'est pas altérée, et il n'existe aucun signe de diathèse hémorragique. Le temps de saignement et le temps de coagulation sont normaux ; le signe du lacet se montre négatif.

Les organes héonato-poïétiques ne sont le siège d'aucune réaction importante : les territoires ganglionnaires sont respectés ; l'hypertrophie du foie, et celle de la rate sont inconstantes et toujours modérées.

Cet ensemble symptomatique traduit une atteinte élective du système granulocytaire. D'après Schultz, il n'y a aucun rapport entre les images sanguines agranulocytaires de certaines maladies du sang, et l'agranulocytose vraie, primitive et isolée ; mais pour justifier sa théorie de l'agranulocytose maladie, Schultz n'apporte aucune précision étiologique ni pathogénique.

Dans les observations qui vont suivre nous verrons s'ajouter au syndrôme agranulocytaire, un syndrôme anémique, hémorragique, etc... constituant des ensembles symptomatiques de plus en plus complexes : ce sont « les formes associées » (Aubertin) de l'agranulocytose.

## B. — FORMES ASSOCIÉES

Elles ont avec les formes pures de nombreuses analogies ; elles s'en rapprochent par des caractères cliniques et hématoliques, ainsi que par leurs modalités évolutives.

**Formes anémiques :**

a) L'atteinte de la série rouge en même temps que celle de la série blanche, réalise un ensemble symptomatique voisin de l'anémie aplastique :

*Observation.* — Mussio-Fournier, Garra, Rocca, et Monestier. Un cas d'anémie aplastique. (*Société médicale des hôpitaux*, 3 février 1928).

Urugayenne de 18 ans, sans antécédents. Actuellement pâleur extrême sans phénomènes hémorragiques. Rate percutable. Au cœur : souffle anémique. T. : 37°5.

— Le 23 avril. Globules rouges : 1.900.000 ; légère anisocytose, pas de poïkilocytose, ni de polychromatophilie ; pas de globules rouges nucléés.

Hémoblogine : 30 p. 100. Valeur globulaire : 0,70.

Globules blancs : 900 ; 14 polyneutrophiles, 41 lymphocytes, 43 moyens mono, et 2 grands mono p. 100. Coagulation plasmatique en 10 minutes. Caillot irrétractile. Temps de saignement : 9 minutes. Signe du lacet : négatif.

— Le 24. La température est à 40, l'hémoculture est négative.

— Le 3 mai. Globules rouges : 800.000. Globules blancs : 800. Plaquettes : 40.000.

La mort survient le 4 mai.

*Observation.* — Bouché. Anémie fébrile avec agranulocytose. (*Société Médicale des Hôpitaux de Bruxelles,* 11 janvier 1930).

Jeune homme d'une famille dégénérée, sans antécédents personnels. Température à 39°, sans foyer infectieux ; souffles multiples au cœur. Dans le sang, 900.000 globules rouges et 200 leucocytes sans aucun polynucléaire. La température s'élève et le malade meurt en quelques jours. On ne trouve, à l'autopsie, aucun foyer inflammatoire.

b) Dans d'autres cas, les hématies présentent des altérations anémiques, et c'est une anémie plastique qui s'associe à l'agranulocytose.

*Observation.* — Ischistovitsch. Un cas d'agranulocytose. (*Vtratschebnoïe Dieto,* 1927, in *Le Sang,* 1928, p. 505).

Malade reçue le 9e jour de sa maladie, qui avait débuté par un état général grave, et des gingivorragies. Cœur dilaté. Pouls à 120. De larges plaques molles et grisâtres dans le pharynx, qui envahissent les tonsilles par îlots isolés, le palais, le voile et les piliers ; gencives amollies et sanglantes. La température oscille entre 38°9 et 39°8.

Globules rouges : 3.310.000, avec poïkilocytose et anisocytose.

Globules blancs : 11.900. Polyneutrophiles : 0,4. Lymphocytes: 93,2.

Monocytes : 5,8. Myelocytes : 0,6. Hémoculture négative.

La réduction très marquée des polynucléaires ne doit-elle pas faire entrer le cas suivant dans les syndrômes agranulocytaires ?

*Observation.* — J. Dereux. Syndrôme neuro-anémique avec atrophie optique ; échec du traitement par la méthode de Whipple. (*Société médicale des hôpitaux de Paris,* 3 mai 1929).

Le syndrôme neurologique est constitué par une paraplègie flasque avec troubles de la sensibilité profonde. Réflexes oculaires normaux.

Syndrôme anémique : pâleur cireuse, muqueuses exsangues.

Globules rouges : 1.300.000. Hémoglobine 40 p. 100 ; anisocytose légère ; poïkilocytose assez marquée ; quelques normoblastes. Glolins diminués.

Globules blancs : 3.000 ; polyneutro 15 ; 1 éosino ; 85 lymphocytes ; 4 grands mononucléaires (Pr Rieux).

Amélioration du syndrôme anémique par le traitement ; mais la mort survient par suite des phénomènes nerveux.

## Formes hémorragiques :

Dans les cas suivants, l'anémie demeure légère ; il existe par contre soit de la thrombopénie, soit des signes d'altérations plasmatiques et endothélio-plasmatiques : irrétractilité du caillot, épreuves de Weil et de Dukes positives.

*Observation.* — Pr Langeron (Inédite).

Pierre D..., 9 ans, ne présente pas d'antécédents héréditaires particuliers ; il a un frère en bonne santé. Comme antécédents personnels, on note une entérite à poussées successives, qui a duré plusieurs années.

Le médecin est appelé le 14 juin 1928, parce que l'enfant se plaint, accusant fatigue et lassitude ; il a perdu l'appétit et a légèrement maigri. Tous ces troubles ont apparu depuis peu. L'enfant doit effectuer une marche de vingt minutes pour aller en classe ; aussi depuis quelques jours, il en revient absolument anéanti.

— Le 14 juin, on trouve à l'examen une légère pâleur et une angine à points blancs ; pas de douleurs articulaires ; pas d'hypertrophie ganglionnaire. Le foie et la rate sont normaux. Il n'existe pas de troubles cardiaques. La température oscille autour de 38°5.

— Le 21 juin, apparaissent de petites ecchymoses sur les jambes, puis d'autres, toujours de peu d'étendue. On note en outre des

épistaxis à répétition, de légères gingivorragies. L'enfant est très abattu. La pâleur s'accentue. Il n'y a pas d'albumine dans les urines. T. : 39°.

— Le 28 juin. Etat général grave, pâleur extrême. La température est à 40°, le pouls à 150. Rien au cœur. Le foie et la rate sont normaux. Rien aux poumons. Système nerveux normal. On note un point douloureux au niveau d'une articulation métacarpo-phalangienne gauche. L'angine a disparu. Il existe des pétéchies discrètes et de la gingivorragie. L'enfant est lucide et s'alimente.

L'examen du sang donne les résultats suivants :

Globules rouges : 3.600.000.

Globules blancs : 5.100.

Hémoglobine : 70 p. 100.

*Formule leucocytaire:*

| | |
|---|---|
| Polynucléaires neutrophiles | 2 p. 100 |
| Mononucléaires | 98 |
| grands | 16 |
| moyens | 44 |
| lymphocytes | 38 |
| Valeur globulaire | 0,97 |
| Temps de saignement | 26 minutes |

L'hémoculture reste négative. L'état général s'aggrave de jour en jour. L'asthénie et la pâleur s'accentuent.

— Le 6 juillet, l'auscultation révèle un foyer congestif à la base gauche ; la température est à 39°4. Le 8, mort subite. Pas d'autopsie.

Le traitement a consisté en injections d'hémostyl, chlorure de calcium, collutoires au 914, éphédrine et transfusions sanguines, sans résultats appréciables.

Les hémorragies discrètes dans notre cas, étaient au contraire très abondantes dans l'observation de Flandin, qui fut le premier cas d'agranulocytose publié en France.

*Observation.* — Ch. Flandin. Un cas d'agranulocytose. (*Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 1926, p. 1461).

Homme de 30 ans, examiné le 18 juin 1926. Depuis quelques jours frissons et céphalée, puis apparition de quelques taches rouges sur les jambes. Température à 39°5, pouls à 120. La peau est chaude. La respiration est courte. La gorge est difficile à explorer à cause du trismus marqué: le pilier gauche bombe en avant et en dedans et il est de coloration rouge vineux. L'haleine est fétide.

A l'auscultation, quelques râles de bronchite, et râles fins aux bases. Foie et rate un peu gros, mais il s'agit d'un ancien paludéen. Tâches purpuriques sur les jambes. En somme, syndrôme infectieux aigu, avec purpura et hématome amygdalien et périamygdalien.

— Le 23 juin. Grosse hémorragie au niveau de l'hématome amygdalien.

— Le 24. Hémorragies gingivales et intestinales, hématuries. Le pouls est incomptable.

Résultats des examens du sang :

Hémoculture négative. Pas d'hématozoaires.

Globules rouges : 3.900.000.

Globules blancs : 300 ; 2 polynucléaires ; 98 formes mononuclées p. 100.

Temps de coagulation : 8 minutes.

Rémission sous l'influence d'une transfusion ; mais suppuration de l'hématome amygdalien. Puis la température remonte à 40°. L'état septicèmique reprend le dessus. Les râles fins envahissent toute l'étendue du poumon ; le pouls devient filant, et le malade meurt dans la journée du 25. L'autopsie n'a pu être pratiquée.

## Formes avec anémie et hémorragies :

Nous croyons pouvoir faire entrer dans ce cadre, notre deuxième observation malheureusement incomplète à bien des égards.

*Observation.* — Pr Langeron (inédite).

Il s'agit d'une femme de 33 ans, mariée ; elle n'a eu ni enfants, ni fausses couches. Aucun antécédent héréditaire ni personnel digne d'être noté. Le mari a une santé précaire, sans affection caractérisée.

Il y a un an, elle pesait 85 kilos, et elle s'est soumise volontairement, dans le but de maigrir, à un régime très restrictif, mais sans carence. Elle pèse actuellement 65 kilos. On a vu se développer pendant la période d'amaigrissement un syndrôme anémique, avec comme renseignement unique, Hémoglobine 55 p. 100, traité par le foie de veau pris régulièrement.

Vers le 5 juillet 1929, l'anémie s'aggrave. La malade présente quelques syncopes, et des troubles de la vue (vision trouble et mouches volantes), des hémorragies gingivales et intestinales. Peu à peu, la faiblesse devient extrême, la température atteint 39° à 39°5 le soir.

Le 21 juillet, teint cireux, très anémique, faiblesse extrême, tendances fréquentes à la syncope. Au cœur, souffle systolique de la base au foyer pulmonaire ; souffle jugulaire intense. Pouls: 120 à 130. Rien aux poumons, ni au système nerveux. Foie et rate normaux. Un point blanc sur l'amygdale droite. Oedème léger blafard des membres inférieurs.

Hémoculture et Séro diagnostic T. A. B. : négatifs.

Les circonstances ne permettent pas la numération globulaire, mais la formule leucocytaire a pu être établie :

| | |
|---|---|
| Polyneutrophiles | 24 |
| Eosinophiles | 1 |
| Lymphocytes | 66 |
| Grands mono | 8 |
| Cellule de Turk | 1 |

L'état va en s'aggravant, et la mort survient le 6 août.

Traitement : extraits de foie, de rate, de moelle osseuse, et transfusions sanguines sans résultats appréciables.

Il semble dans ce cas que le syndrôme agranulocytaire se soit installé sur une anémie grave d'origine indéterminée.

*Observation.* — PERRIN. (*Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 18 janvier 1929).

Mme G..., 47 ans. Début le 27 octobre, par un syndrôme infectieux avec angine et épistaxis rebelle. Le 30, reprise des hémorragies nasales et tâches ecchymotiques sur l'abdomen. L'examen de la gorge montre une ulcération qui s'étend sur toute la hauteur du pharynx buccal.

— Le 31. Etat général grave, sans modifications du volume de la rate et des ganglions : ecchymoses nombreuses sur l'abdomen et les membres inférieurs.

La malade a eu le matin une selle de sang noir.

Globules rouges : 1.612.000 ; quelques hématies nuclées.

Globules blancs : 1.200 ; 3,63 polyneutro ; 78,18 lymphocytes ; 16,36 monocytes ; 1,51 myclocytes ; 0,30 leucoblastes. Temps de saignement : 8 minutes.

Le soir, visage marbré de points ecchymotiques, et mort vers 18 heures.

Evolution totale en cinq jours. Pas d'autopsie.

Ces cas nous conduisent au seuil des anémies aleucémiques, et leur parenté avec les syndrômes agranulocytaires est telle, que Hirsch considère l'agranulocytose comme un groupe rentrant dans les aleucies de Frank, dont elle diffère dans ses formes pures par l'absence de thrombopénie et la faible diminution des globules rouges.

Il existe d'ailleurs une série de cas intermédiaires, difficiles à classer, et dont l'observation suivante nous offre un exemple.

*Observation.* — Pr LANGERON.

Résumé : Etat infectieux grave, angines à répétition sans autres localisations viscérales, hémorragies multiples, anémie modérée, leucopènie et thrombopènie extrêmes, hémoculture négative,

Globules rouges : 2.110.000 ; pas d'hématies nucléées. Hémoglobine : 60 p. 100. Valeur globulaire : 1,42. Temps de saignement : 29 minutes. Temps de coagulation normal. Absence totale de globulins. Lacet négatif. Globules blancs : 800.

| | |
|---|---|
| Polyneutrophiles | 73,68 p. 100 |
| Eosinophiles | 8,10 |
| Basophiles | 2,05 |
| Lymphocytes | 16,15 |
| Grands mononucléaires | 1,02 |

On trouve dans ce cas, l'absence de réaction médullaire de l'anémie aplastique, la leucopénie extrême et les angines à répétition de l'agranulocytose, la thrombopénie et le syndrôme hémorragique des purpuras ; et cette observation offre une preuve de la parenté certaine qui unit ces diverses manifestations. C'est à ce titre que nous la rapportons, car dans ce cas on ne peut parler d'agranulocytose, puisque la formule leucocytaire est normale.

## C. — FORMES DE TRANSITION

Envisagée en tant que syndrôme, l'agranulocytose se rencontre au cours des lymphadénies, et Aubertin a attiré l'attention sur ces formes mixtes, où à l'aplasie du système granulocytaire s'associent soit des signes d'hyperplasie du type granulomateux, soit des réactions embryonnaires de type divers.

1) Dans les deux cas suivants, il s'agit de lymphadénie aleucémique, rentrant probablement dans le grou-

pe des granulomatoses ; mais la raréfaction des polynucléaires fait penser à un syndrôme agranulocytaire fruste.

*Observation.* — Pr Langeron (Inédite).

Jeune homme de 19 ans. Pas d'antécédents héréditaires ; parents en bonne santé ; quatre frères bien portants.

Il y a quatre ans, ganglion cervical enlevé et cru tuberculeux; mais il n'y a pas eu d'examen histologique. (Deux ans après, apparition de ganglions multiples aux aisselles, cou, aine, avec grosse rate, et traités par la radiothérapie et le thorium X : les ganglions disparaissent, et l'état général s'améliore.

Il y a 4 mois, réaugmentation de volume de la rate ; gros foie; œdème des jambes, et purpura depuis quelques jours.

— Le 18 janvier 1930 : pâleur, mauvais état général. Température entre 37°5 et 38°. Gencives fuligineuses. Purpura des membres inférieurs.

Grosse rate et gros foie. Ascite libre avec circulation collatérale. Oedème des membres inférieurs. Pouls à 120. Tension : 13-8.. Pas de prurit.

Les bases respirent mal, probablement à cause d'un épanchement bilatéral.

Pas de ganglions. Rien au système nerveux.

Des examens de sang ont été faits à plusieurs reprises :

| | |
|---|---|
| Globules rouges | 2 à 3 millions. |
| Globules blancs | 13 à 25.000. |
| Polynucléaires | 12 à 15 p. 100. |
| Eosinophiles | 1 à 2 p. 100. |
| Mononucléaires et lympho | 88 p. 100. |

Pas de formes anormales.

Il ne s'agit donc pas de leucémie, mais de lymphadénie aleucémique avec ébauche d'un syndrôme agranulocytaire, rentrant probablement dans le groupe des gra-

nulomatoses, à cause de la température et de l'évolution. La biopsie d'un ganglion n'a pu être faite.

*Observation.* — Pr Langeron. (Inédite).

Homme de 45 ans, marié, sans enfants, femme bien portante. Il a été à Salonique en 1918, et a fait en rentrant un paludisme grave, soigné par le 914 et l'émétine, sans quinine pendant un an. Depuis il a joui d'une bonne santé pendant quatre ans. Puis, ont apparu progressivement des ganglions multiples, avec gros foie et grosse rate. A ce moment, il a été vu par Aubertin, qui fait pratiquer un traitement radiothérapique sur les ganglions ; le processus ganglionnaire s'est arrêté sous son influence.

Divers examens de sang ont donné les résultats suivants:

| | |
|---|---|
| Globules rouges | 4 à 5.000.000. |
| Globules blancs | 17 à 20.000. |
| Polynucléaires | 7 à 15 p. 100. |
| Eosinophiles | 2 à 5. |
| Formes mononuclées | 75 à 80. |

Pas de formes anormales.

Il y a un mois, apparition d'un purpura hémorragique avec gengivite, melœna, pétéchies, sans douleurs ni fièvre ; traité par l'anthéma et l'hémostyl.

Le 4 janvier 1930, le malade est pâle ; les gencives sont le siège d'un exsudat sanglant. Purpura étendu des membres inférieurs, avec signe du lacet positif. Le temps de saignement n'est pas recherché.

Le foie est senti, la rate est grosse et douloureuse. Il y a de petits ganglions au cou, aux aisselles et dans l'aine, qui n'ont pas changé depuis 13 ans. Par ailleurs, l'examen viscéral est négatif. Tension : 14-8.

Il s'agit en somme d'une lymphadénie aleucèmique avec mononucléose, sur lequel s'est greffé un purpura hémorragique.

Dans ces deux cas, le syndrôme agranulocytaire en était réduit aux seuls signes hématologiques. Par contre,

dans une observation de Jaffé, citée par Aubertin, on vit une agranulocytose typique être la complication terminale d'une maladie de Hodgkin.

2) Les syndrômes agranulocytaires ont avec les leucémies aiguës de multiples ressemblances : état général grave, lésions de stomato-pharyngite souvent gangréneuses, formule leucocytaire à prédominance mononucléaire, sont des manifestations communes à ces deux états ; et si d'ordinaire, l'hyperleucocytose et les cellules embryonnaires permettent de reconnaître la leucémie aiguë, il est des faits difficiles à classer, qui constituent « des plis de passage » (Bantz) entre ces différents syndrômes.

*Observation.* — Tempka Tadeusz. De l'agranulocytose. (*Polskie Arch. Med. Wewn.* 1926, p. 765. In *Le Sang*, 1928, p. 77).

Jeune homme de 19 ans, chez lequel quelques jours après un traumatisme léger éclatèrent des phénomènes de septicèmie avec angine nécrotique. Signes d'anémie profonde, avec léger état hémorragipare. Mais le phénomène le plus intéressant résidait dans la diminution globale des globules blancs, constitués presque en entier par de petits lymphocytes, et quelques lymphoblastes.

Le nombre des leucocytes granuleux atteignait 5 p. 100.

Autopsie : moelle osseuse presque complètement dépourvue de cellules à granulations. Par opposition, il existait une hyperplasie lymphocytaire et des infiltrations lymphocytaires dans le foie, la rate et les poumons.

Et l'auteur fait remarquer que ce cas se rapproche : de l'agranulocytose de Schultz, de la leucémie aiguë lymphocytaire aleucémique, des simples réactions lymphocytaires au cours des septicémies, de l'anémie aplastique

aiguë ; il constitue en somme comme un trait d'union entre ces différents syndrômes.

Le cas de Bickel se rapproche beaucoup du précédent :

*Observation.* — Bickel. Des rapports de l'anémie aiguë aplastique, la lymphadénie aleucèmique et l'agranulocytose. (*Wiener Klinische Woschenschrift.* 1929. In *Presse Médicale*, 12 sept. 1929).

Jeune homme de 19 ans ; on retrouve des anomalies sanguines chez tous les membres de la famille. Depuis 4 mois, évoluait un état de fatigue générale, avec essoufflement et maux de tête.

L'examen du sang montra une anémie aplastique grave : il y avait 700.000 globules rouges, et 2.000 globules blancs avec 70 p. 100 de polynucléaires.

A la suite de transfusions et de cures de foie, en même temps que l'état du patient s'améliorait, le taux des globules rouges atteignait 4.000.000.

Mais après cette amélioration transitoire, la fièvre apparut au 5e mois; les globules rouges tombaient à 780.000, cependant que disparaissaient les globules blancs granuleux, et que le taux des plaquettes s'abaissait à 2.300.

Le malade succomba et l'autopsie mit en évidence une forte infiltration lymphocytaire, au niveau des reins et de la rate.

Il y avait donc anémie aplastique ; mais, en raison des résultats de l'autopsie, Bickel rapproche ce cas des leucémies aleucémiques, et de l'agranulocytose.

L'observation récente de de Lavergne, Abel, et Debennedetti, nous offre également un bel exemple de ces faits de transition :

*Observation.* — De Lavergne, Abel et Debennedetti. (*Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 31 janvier 1930).

Jeune homme de 20 ans, qui succomba en 10 jours, au milieu de symptômes cliniques de leucèmie aiguë. En résumé : syndrôme

adéno-splènique et hémogènique, avec réaction subleucémique du type lymphoblastique, angine nécrotique et évolution rapidement mortelle.

Globules rouges : 3.960.000. Globules blancs : 41.000 ; 88 lymphoblastes, 3 lymphocytes, 2 polyneutrophiles, 1 éosinophile, 5 cellules du type monocyte p. 100.

L'autopsie révéla une hyperplasie de tout le système lymphatique, et une volumineuse tumeur du médiastin, développée sans doute aux dépens du thymus.

Les auteurs font remarquer que cette observation entre dans les cas, qui forment le joint entre les syndrômes agranulocytaires purs et les leucémies. On y trouve, au point de vue clinique, l'angine nécrotique et l'évolution rapide de l'agranulocytose, l'hypertrophie ganglionnaire et les hémorragies de la leucémie aiguë ; au point de vue hématologique, la réaction lymphoblastique de la leucémie, la diminution du chiffre absolu des polynucléaires (1640 au lieu de 5.400 par mmc) de l'agranulocytose.

3) Peut-on parler de syndrôme agranulocytaire, dans les états que l'on décrit sous le nom de lymphadénose aiguë bénigne, angine à monocytes, etc... Dans cette affection à évolution cyclique et toujours bénigne, il y a d'ordinaire hyperleucocytose, et le taux absolu des polynucléaires demeure normal.

Cependant, Chevallier et Bize ont publié un cas de forme ulcéreuse de l'adénolymphoidite aiguë bénigne et ils font remarquer que « sous certains rapports, (prédominance des mononucléaires dans la formule leucocytaire, angine pseudo-membraneuse et ulcération de l'amyg-

dale, état général grave à un moment de l'évolution) cette maladie peut être rapprochée de l'agranulocytose ; mais elle en diffère par l'importante réaction ganglionnaire, et surtout par l'évolution toujours favorable. » Mais n'existe-t-il pas des formes frustes d'agranulocytose ?

Ces observations nous montrent en tout cas, que les limites de l'agranulocytose sont bien difficiles à fixer, et qu'à côté des cas typiques et faciles à classer, il est toute une série de faits qu'on ne saurait faire entrer dans un cadre bien tranché.

II

# Syndrômes agranulocytaires symptomatiques

Dans les cas envisagés jusqu'ici, on ne trouvait aucune cause, pouvant expliquer l'apparition du syndrôme agranulocytaire.

Dans ce deuxième groupe de faits, nous envisagerons les agranulocytoses secondaires :

1) à une infection ;

2) à une intoxication.

Ces formes symptomatiques présentent les mêmes caractères cliniques et hématologiques que les formes primitives ; et elles réalisent, selon les cas, soit des formes pures, soit plus souvent des formes associées.

## A. — FORMES INFECTIEUSES,

La leucopénie avec hypopolynucléose est un mode de réaction sanguine, commun à certaines maladies parasitaires ou infectieuses.

Elle s'observe au cours du paludisme et dans le kala-azar indien, à la période d'éruption de la rougeole et de la rubéole, aux deuxième et troisième septenaire de la fièvre typhoïde.

Rose et Houser ont récemment insisté sur l'existence d'une leucopénie accentuée avec diminution plus ou moins considérable des polyneutrophiles dans les septicémies foudroyantes, dans la pneumonie franche, etc... Les expériences de Miss Lowett, faites sur le cobaye, ont montré que des cultures de bacille pyocyanique peuvent produire un certain degré de leucopénie avec légère diminution des granulocytes.

Ces hypopolynucléoses peuvent être considérées comme des formes frustes des syndrômes agranulocytaires ; elles nous conduisent aux cas plus typiques des agranulocytoses septicèmiques.

*Observation.* — Zikowsky. — Contribution à la question de l'agranulocytose. (*Wiener Klin. Woch.* 1928, n° 21, in *Le Sang*, 1929.)

Homme âgé de 26 ans. Présente outre un mauvais état général avec fièvre et angine nécrotique, de petites efflorescences livides sur les membres et dans le dos. Pas de purpura. Pas de grosse rate.

Globules rouges : 3.500.000. Hémoglobine 71 p. 100. Globules blancs : 900. Sur 30 leucocytes, on compte 29 lymphocytes et un grand mononucléaire ; pas de granulocytes. Mort en 3 jours.

L'hémoculture a révélé du streptocoque.

Autopsie : pas de granulocytes dans les foyers de nécrose de l'amygdale bourrée de streptocoques, mais infiltration de cellules arrondies. Moelle osseuse graisseuse, sans hématies nucléées; elle contient encore quelques rares myeloblastes, mais pas de granulocytes adultes, ni de myelocytes ; quelques myelocytes dans la moelle vertébrale ; on voit cependant des cellules lymphoblastiques.

Dans la rate, disparition notable des follicules lymphatiques ; pas de cellules à noyau polymorphe ; pas d'hémosidérose.

*Observation.* — Zikowsky.

Femme de 44 ans, qui arrive à l'hôpital dans un état analogue au précédent. Les téguments présentent un exanthème généralisé, avec éléments vésiculeux. L'hémoculture et le liquide des vésicules révèlent une culture pure de streptocoques. Rate normale. Les urines contiennent de l'albumine et des cylindres, mais pas de leucocytes.

Globules rouges : 3.700.000. Hémoglobine : 71 p. 100. Globules blancs : 900. Sur 50 leucocytes, on compte 42 lymphocytes, 4 cellules de Türk, 2 mononucléaires, 1 promyelocyte, 1 polynucléaire.

Le lendemain, la leucopènie est encore plus intense : il n'y a que 200 globules blancs par m.mc. et la malade meurt.

L'autopsie révèle les ravages de la septicémie qui a atteint le cœur, les reins, la rate. L'examen histologique de la moelle montre une myelopoièse active, mais peu d'éléments granuleux.

*Observation.* — Brix. Un cas d'agranulocytose guéri. (*Wien. Klin. Woch.* 1928, in *Le Sang*, 1929).

Homme de 32 ans, atteint d'angine nécrotique typique. Température à 39°. Subictère. Dyspnée. Rate à peine palpable. Signes de néphrite hémorragique. L'hémoculture révèle des staphylocoques dores.

Globules rouges : 5.040.000. Hémoglobine : 98 p. 100. Globules blancs : 3.300. Les examens de sang sont répétés tous les deux jours ; on assiste à une augmentation globale du chiffre des leucocytes, qui va de 900 au septième jour à 750, en passant par un maximum de 19.900 le treizième jour. Les granulocytes vont de 0 à 75 en courbe régulière. La maladie dure un mois. La thérapeutique consistait en administration de substances antiseptiques, toni-cardiaques, et autohémothérapie.

*Observation.* — Rose et Houser. (*Archives of internal. Médicine*, 4 avril 1929. In *Presse Médicale*, 3 juillet 1929).

Femme de 48 ans, qui succomba en 7 jours à une angine nécrotique, accompagnée de signes généraux très graves, d'une leuco-

pènie extrême (500 globules blancs, sans polynucléaires), d'une éruption généralisée de nodules érythémateux à centre suppuré, et de la présence de pneumocoques du type III en abondance dans le sang.

L'autopsie montra une nécrose étendue de la paroi des petits vaisseaux, l'absence complète de leucocytes granuleux dans la moelle osseuse, des foyers nécrotiques étendus sans aucune réaction cellulaire, et des zones d'œdème inflammatoire, surtout au niveau des voies respiratoires supérieures et de la peau.

Des observations analogues ont été publiées par Bantz, Kastlin, etc... et si l'hémoculture ne fut pas toujours positive, les manifestations cutanées et les métastases viscérales (lésions d'endocardite infectieuse en particulier) constatées à l'autopsie, confirmaient l'existence de la septicèmie.

Le foyer microbien primitif demeurait inconnu dans les cas précédents ; il est parfois appréciable.

*Observation.* — Christof. Agranulocytose chez le nourrisson. (*Wiener Klinische Wochenschrift,* 14 mars 1929. In *Presse Médicale,* 20 juillet 1929).

Enfant de 3 mois ; né à terme, normalement développé, sans antécédents héréditaires d'aucune sorte, et ayant présenté successivement une pyodermite généralisée, puis une gastro-entérite assez grave.

Huit jours après la guérison de la gastro-entérite, on nota l'apparition de vésico-pustules varicelliformes, avec fluxion des ganglions cervicaux et axillaires.

L'examen du sang montra une leucopènie accentuée, avec disparition complète des éléments granuleux ; sur 100 éléments comptés, il y avait 76 lymphocytes, et 22 monocytes, avec quelques formes jeunes. Les globules rouges et les plaquettes étaient normaux. Au bout de quelques jours, les ganglions axillaires augmentent de volume, mais l'examen du sang montre la réapparition des élé-

ments granuleux, avec quelques métamyelocytes. Les ganglions cervicaux et axillaires deviennent fluctuants, suppurent, cependant que s'améliore l'état général et la formule sanguine.

Dans un cas de Bantz, c'est à la suite d'une suppuration amygdalienne qu'apparut un syndrôme agranulocytaire mortel ; et, il est probable que ces foyers septiques jouent un rôle important dans le fléchissement du système granulocytaire. Christof suppose qu'ils produisent une véritable sidération de la moelle osseuse.

Le streptocoque (Zibrosky), et le staphylocoque sont les germes le plus souvent isolés. Rose et Houser ont cultivé un pneumocoque du type III, et ils admettent que de multiples agents pathogènes peuvent causer des syndrômes agranulocytaires. Certains auteurs pensent même que l'agranulocytose est presque toujours due à une septicèmie grave, dont l'agent est le plus souvent le streptocoque (Zikowsky), et qui produirait une paralysie du système leucopoïétique.

On retrouve, en tout cas, dans ces formes infectieuses les mêmes modalités que dans les formes primitives :

a) agranulocytoses pures, analogues aux cas de Schultz ;

b) agranulocytoses associées à un syndrôme anémique ou hémorragique.

## B. — FORMES TOXIQUES

Santesson, Barker et d'autres, ont montré depuis longtemps l'action leucopénique du benzol. Cette leuco-

pénie s'accompagne souvent d'une diminution considérable des polynucléaires. Dans le cas de Flandin et Roberti concernant un « purpura hémorragique mortel dû à une intoxication professionnelle par les vapeurs de Benzol » on comptait 1.160 leucocytes avec 2 % de polynucléaires.

Les corps radioactifs, les Rayons X peuvent produire des effets analogues ; et Moldawsky, en examinant le sang du personnel de la section radiologique de l'Institut du Cancer de Berlin, a constaté de la leucopénie avec diminution de production des polynucléaires.

Ces faits se rapprochent beaucoup des syndrômes agranulocytaires plus typiques, qu'on observe dans l'intoxication arsenobenzolique.

**Agranulocytose arseno-benzoliques :**

Dans un premier groupe de faits, il y a atteinte élective du système granulocytaire, et les deux cas suivants rentrent bien, au point de vue clinique et hématologique, dans le cadre de l'agranulocytose telle que l'a décrite Schultz.

Observation. — M^me^ Pouzin-Malègue.

Homme de 48 ans. En 1925, tuberculose bilatérale soignée à Cambo, où il contracte la syphilis. A reçu du 16 mai au 30 juillet 1928, 6 gr. 60 de Rhodarsan. A partir du 2 août, installation progressive de phénomènes généraux graves avec angine érythémateuse et réaction ganglionnaire.

Le 12, température autour de 40, et ulcération lenticulaire de l'amygdale gauche. Foie et rate normaux. Pas de subictère. Aucun phénomène hémorragique. On établit la formule leucocytaire,

et sur 100 éléments comptés, on trouve uniquement des lymphocytes, des grands mono et des monocytes; les globules rouges ne sont pas altérés.

Le 17, l'état continue à s'aggraver ; la température est à 40°5 ; le malade est à peine conscient, son teint devient terreux.

Globules rouges : 3.500.000, sans altérations anémiques. Globules blancs : 7.000 dont 2 polynucléaires, 84 lymphocytes et 14 moyens mononucléaires p. 100.

Mort assez brusque le 18 août. Evolution en 17 jours.

L'observation de Wilson se rapproche également beaucoup de l'agranulocytose de Schultz :

Jeune femme de 24 ans. Reçut pour syphilis secondaire 3 injections de néarsphénamine de 0 gr. 60, du Hg et du KI. Quelques jours après la troisième injection arsénicale, elle présente de grands malaises avec fièvre, tuméfaction des amygdales avec exsudat grisâtre, mais sans ulcérations. Pas de purpura, ni d'ecchymoses, ni d'ictère.

Globules rouges : 3.420.000. Absence totale de polynucléaires.

Au bout de quelques jours l'état s'améliore, et on peut reprendre le traitement par le mercure et l'iodure. La formule leucocytaire redevient normale en quelques semaines.

L'anémie était également modérée dans le cas de Bocage et Filliol ; le purpura avec hémorragies graves des muqueuses dominait le tableau clinique, et la thrombopénie était accentuée.

Homme de 23 ans, qui présente une roséole avec chancre en voie de cicatrisation. Du 17 novembre au 25 janvier, il a reçu 5 gr. 65 de novar et 10 ampoules de quinby. Le 15 février 1928, apparaissent des phénomènes infectieux avec angine, puis les symptômes s'amendent, et le traitement est repris le 28. Le soir, même reprise des phénomènes : état toxi-infectieux, hémorragies gingivales et salivation abondante, tâches purpuriques ; large plaque gangrèneuse sur l'amygdale gauche, et plaque plus petite sur l'amygdale

droite ; ganglions sous-maxillaires légèrement tuméfiés. Le foie et la rate sont normaux. Il n'y a pas de subictère. La température est à 39, le pouls à 144. Le reste de l'examen est négatif.

Le 3 mars, hémorragie intestinale abondante.

Globules rouges : 3.200.000. Hémoglobine : 30 p. 100. Plaquettes : 10.000. Globules blancs : 1.500 ; dont 18 polyneutro, 47 grands et moyens mono, 35 lymphocytes p. 100. L'hémoculture aérobie est négative.

Signe du lacet très positif. Temps de saignement : 57 minutes. Temps de coagulation : 18 minutes. Pas de rétraction du caillot.

Le 6 mars, la température est à 40 ; hémorragies abondantes, et nombreuses ecchymoses. L'asthénie et l'anémie s'accentuent, et la mort survient le 7 mars dans le coma. L'autopsie montre une moelle osseuse agranulocytaire : on y rencontre un germe à Gram positif, ayant l'aspect du Perfringens.

L'anémie était au contraire accentuée dans l'observation de Jacquelin, Celice et Langlois :

Il s'agissait d'un homme de 23 ans, qui au cours d'une deuxième série de novar présenta quelques phénomènes d'intolérance. On reprit le traitement au bout de quelques jours. L'état général s'aggrava, tandis qu'apparaissaient quelques tâches purpuriques. Le malade présenta bientôt une pharyngite ulcéro-gangréneuse, avec association fuso-spirillaire.

Globules rouges : 1.400.000 ; pas d'hématies nuclées. Hémoglobine : 60 p. 100. Globules blancs : 1.600 ; 15 polyneutrophiles, 50 lymphocytes, 33 grands et moyens mono, 2 cellules primordiales p. 100. Pas de myelocytes.

Le temps de saignement est de 9 minutes. La coagulation se fait en 5 minutes ; le caillot est irrétratile.

Les phénomènes s'aggravèrent progressivement, toujours sans réaction ganglionnaire. Le jour de la mort, il n'y avait plus que 1.100.000 globules rouges, et 400 globules blancs, dont 10 poly. p. 100.

A l'autopsie, les ganglions étaient normaux, le foie en état de dégénérescence graisseuse, la moelle osseuse agranulocytaire.

A un degré de plus l'intoxication arsenobenzolique réalise un tableau clinique et hématologique complexe ; et, à la leucopénie agranulocytaire on voit s'associer de l'anémie, de la thrombopénie, et un syndrôme hémorragique du type purpurique ou hémogénique. Il en était ainsi, dans un cas d'aleucie hémorragique publié par Chevallier et Flandrin, et ces quelques exemples suffisent à montrer tous les intermédiaires qui relient ces divers états. Il existe d 'ailleurs des formes frustes d'agranulocytose arsenobenzolique. Mouquin et Fleury en ont récemment publié un cas suivi de guérison : leur malade ne présentait pas d'angine gangréneuse, ni de syndrôme hémorragique, mais on notait une éosinophilie importante. Aussi, Wilson croit-il que mieux recherché, le syndrôme agranulocytaire sera sans doute plus souvent rencontré au cours des incidents de l'arsénothérapie.

Les arsénobenzols ne sont pas seuls responsables de ces accidents, et les syndrômes agranulocytaires peuvent s'observer en dehors du traitement par le novar.

L'acétylarsan et le bismuth étaient en cause dans un cas d'Aubertin, Blancstein et Lehmann : il s'agissait d'une femme de 31 ans qui depuis 1926 n'avait pas reçu de novar ; en 1927 et 1928 elle fut soumise à plusieurs cures de quinby et d'acétylarsan, et elle mourut d'agranulocytose en février 1929.

Une deuxième observation des mêmes auteurs concerne un homme de 42 ans qui n'avait pas reçu de traitement arsenical depuis 1924 ; de 1926 à fin 1928, il fut

traité par le bismuth. Il fit en février 1929, un syndrôme agranulocytaire typique, mortel en 10 jours.

Mouquin et Fleury ont publié l'observation d'un syphilitique traité d'abord par le 914. Quinze mois après cette série, il reçut quatre injections de bismuth ; alors apparut un syndrôme agranulocytaire, qui évolua en quelques jours vers la guérison.

Ces cas sont absolument superposables, au point de vue clinique et hématologique, aux syndrômes agranulocytaires arsenobenzoliques.

Dans ces observations, et dans celles, nombreuses, publiées à l'étranger par Moore, Foley, Reyne, etc... il semble légitime d'incriminer l'intoxication. Cependant il est à remarquer que dans beaucoup de cas, les doses employées étaient tout à fait modérées, et Simon se demande s'il ne s'agit pas d'un phénomène de biotropisme au sens où l'entend Milian. Le malade de Bocage et Filliol n'avait reçu que 6 gr. 10 d'arséno en 15 mois, et ces auteurs font jouer à l'infection un rôle prépondérant ; mais il est difficile de déterminer les parts respectives de l'infection et de l'intoxication.

## Évolution et Pronostic

1°) Les syndrômes agranulocytaires ont souvent une évolution rapide et sans rémission vers la mort. Les lésions bucco-pharyngées deviennent extensives, les troubles fonctionnels s'accentuent, l'état général s'aggrave, et la défaillance cardiaque entraîne la mort, au milieu de phénomènes toxi-infectieux intenses. L'issue fatale est souvent hâtée par l'apparition d'une broncho-pneumonie de déglutition.

Selon la durée de l'évolution, on peut décrire plusieurs formes évolutives :

1° Des formes suraiguës, qui ne durent que quelques jours.

2° Des formes aiguës, qui se terminent en une à deux semaines ; c'est dans ce cadre que rentrent nos deux premières observations.

3° Des formes subaiguës, qui durent environ un mois.

4° Des formes chroniques, qui évoluent en plusieurs

mois : dans un cas de Reye le taux des leucocytes variait entre 700 et 1000, avec moins de 100 granulocytes, parmi lesquels il y avait un tiers d'éosinophiles ; l'état général était atteint, et la mort survint après une affection herpétique.

5° Des formes à rechute : Moore et Wieder, Schœfer, Jedlicka, Schult, ont rapporté des observations d'agranulocytoses guéries, suivies à plus ou moins brève échéance de rechute mortelle.

— 2°) la mort n'est pas la terminaison constante de syndrômes agranulocytaires, et il existe des cas où l'évolution se fit vers la guérison. Lauter, Ehrmann et Preuss, Zadeck, Friedemann ont observé de ces cas favorables, et Schultz a récemment rapporté 4 cas de guérison. Zikowsky, Brix, Christof ont publié des cas d'agranulocytoses septicèmiques suivies de guérison, et l'issue favorable peut également s'observer dans les agranulocytoses toxiques (Wilson, Mouquin et Fleury).

Dans ces cas favorables, les symptômes généraux s'amendent et les lésions locales se réparent rapidement; parfois, apparaissent des adénopathies qui suppurent (Christof). Les formules sanguines établies en série, montrent une augmentation progressive du nombre des globules blancs, qui atteignent et parfois dépassent le taux normal. Le pourcentage des granulocytes se relève en courbe régulière, tandis que dans certains cas se produit une véritable « crise éosinophilique ». La présence de quelques myclocytes ou d'autres formes jeunes traduit l'effort régénérateur de la moelle.

— 3°) La connaissance des formes évolutives des syndrômes agranulocytaires entraîne un pronostic immédiat toujours très grave, aussi bien dans les formes idiopathiques que symptomatiques ; car, la carence granulocytaire prive l'organisme de ses moyens de défense. Cependant, il ne semble pas qu'il y ait de rapport absolu, entre l'intensité de la leucopénie et de la granulocytopénie d'une part, et la sévérité de l'évolution d'autre part. Ce n'est donc pas sur l'image sanguine qu'on pourra baser le pronostic : dans un cas de Lauter suivi de guérison, il n'y avait que 800 leucocytes avec 2 polynucléaires p. 100, et la mort fut rapide dans l'observation de M ᵉ Pouzin-Malègue, bien que le taux des leucocytes fut de 7000 ; on ne trouvait aucun polynucléaire dans un cas de Christof, qui évolua pourtant vers la guérison. Néanmoins, l'apparition d'une éosinophilie importante, de tuméfactions ganglionnaires, d'un foyer suppuré spontané ou provoqué par un abcès de fixation, semblent devoir être interprétées comme des indices favorables. Mais les faits démentent souvent les prévisions basées sur ces éléments.

## Diagnostic

Les syndrômes agranulocytaires peuvent s'observer dans des conditions très variables, et la prédominance d'un signe clinique peut orienter le diagnostic en des sens divers. Il est cependant des manifestations communes à tous ces syndrômes et qui, sans être constantes, évoquent l'idée d'une carence granulocytaire. La constatation d'un syndrôme toxi-infectieux grave avec parfois ictère mais sans réaction marquée des organes hématopoiétiques, de lésions ulcéro-nécrotiques à prédominance pharyngée, doit entraîner un examen de sang, qui montrera une formule leucocytaire pathognomonique.

Le diagnostic se pose dans des conditions différentes, selon qu'il s'agit de formes pures ou associées :

— 1° Dans les formes pures : a) les symptômes généraux feront penser à une maladie infectieuse aiguë, mais toutes les recherches pour en déterminer la nature demeurent vaines.

b) Les lésions bucco-pharyngées font penser, selon

leur aspect : aux angines graves, à la diphtérie maligne, aux stomatites ulcéro-membraneuses, à l'angine de Vincent, et même au noma. Une malade de Reyne, atteinte de nécroses de l'anus et du rectum, entra à l'hôpital avec le diagnostic du cancer du rectum. La confusion avec la diphtérie maligne et l'angine de Vincent est la plus fréquente, et le syndrôme passe totalement inaperçu, en l'absence d'un examen du sang.

— 2° Dans les formes associées. Le diagnostic est ici facilité par l'existence de signes révélateurs d'altération sanguine : les symptômes anémiques, les hémorragies, le purpura, orientent le diagnostic vers une maladie sanguine.

Mais l'examen du sang ne permet pas toujours d'élucider le problème. Il en est ainsi, dans ces formes qui forment le joint entre les agranulocytoses pures et certains états lymphadéniques. L'observation de Clerc, Des champs et Stieffel, publiée sous le titre « agranulocytose ou leucoblastose aleucémique », celle de Roch et Mozer, concernant « une lymphomatose médullaire aiguë aleucémique, avec poussée leucémique transitoire », nous offrent de ces exemples, où le diagnostic hématologique reste en suspens. Aussi, Roch et Mozer font-ils remarquer que le sang n'est pas toujours « le miroir fidèle de l'hématopoièse, et que c'est la myelopathie qu'il faudrait pouvoir préciser ».

**Diagnostic étiologique :**

1° Les syndrômes agranulocytaires peuvent être secondaires à une septicémie : la connaissance d'une por-

te d'entrée, l'existence d'un symptôme clinique dominant, les résultats de l'hémoculture, permettent dans certains cas d'indentifier le germe en cause. Bocage et Filliol ont insisté sur l'importance de l'hémoculture en milieu anaérobie.

2° Les agranulocytoses toxiques s'observent chez des syphilitiques en cours de traitement : l'apparition de phénomènes d'intolérance, d'une angine à fuso-spirilles (Jacquelain), doit attirer l'attention sur une perturbation sanguine.

**Diagnostic anatomique :**

Il peut être fait du vivant du malade par une biopsie (Schultz, Zadeck) de la moelle osseuse, qui montre la carence granulocytaire.

Le diagnostic clinique et hématologique, peut en outre être confirmé après la mort, car les lésions trouvées à l'autopsie sont caractéristiques dans la plupart des cas.

# Anatomie Pathologique

On trouve à l'autopsie trois sortes de lésions :

1) des altérations des organes hémato-poïétiques ;
2) des lésions ulcéro-nécrotiques ;
3) des lésions surajoutées.

**Lésions des organes hémato-poïétiques :**

a) Les altérations macroscopiques ne sont jamais accentuées. Le foie et la rate sont parfois légèrement augmentés de volume. Les ganglions satellites des lésions ulcéro-nécrotiques sont dans quelques cas le siège d'une légère réaction, mais ne suppurent pas ; les autres territoires ganglionnaires, aussi bien superficiels que profonds, demeurent intacts.

La moelle osseuse est souvent grasse, et l'on y voit alterner des zones jaunâtres avec des taches rougeâtres ; elle a en outre perdu ses propriétés protéolytiques (Jacobwitz).

b) Les lésions microscopiques sont pathognomoniques dans la plupart des cas.

L'examen histologique de la moelle osseuse confirme la carence granulocytaire. Les frottis montrent la disparition totale ou presque totale des polynucléaires, et les réactions des oxydases y sont négatives. Les éléments de la série lymphoïde, ceux de la série rouge, et les mégacaryocytes sont normaux, à l'exclusion de toute anomalie cellulaire.

La structure histologique des ganglions n'est guère modifiée.

Les altérations hépatiques fréquentes, selon Schœfer, consistent surtout en une stéatose cellulaire plus ou moins accentuée.

La rate est souvent le siège d'une hyperémie généralisée, avec parfois de petits foyers de nécrose, mais sans éléments anormaux. Dans aucun de ces organes, on ne trouve de polynucléaires, et cette carence granulocytaire constitue la caractéristique anatomique du syndrôme.

**Lésions ulcéro-nécrotiques :**

En dehors des manifestations ulcéro-nécrotiques constatées sur le vivant, on trouve des lésions de même ordre en divers points de l'organisme, exposés aux lésions mécaniques ou aux infections bactériennes. On constate fréquemment, tout le long du tractus digestif, de petites ulcérations arrondies (Reyne) ; les muqueuses respiratoires (Friedemann) et génitales (Schultz) sont parfois intéressées.

L'examen microscopique, au niveau des zones nécrotiques, montre une pullulation de germes variés. A la périphérie de ces nécroses ,il y a une forte infiltration de cellules rondes, mais sans l'afflux habituel de polynucélaires. Ces lésions, et c'est là leur caractère essentiel, ne sont jamais suppuratives.

En résumé, les granulocytes manquent, dans les tissus qui en contiennent normalement et dans les productions pathologiques où d'habitude ils affluent.

**Lésions accessoires :**

1) On les rencontre dans les formes associées et dans les formes de transition. Ce sont : les lésions habituelles des anémies ; les suffusions sanguines multiples des syndrômes hémorragiques (Pfab) ; les hyperplasies ganglionnaires des granulomatoses ; des infiltrations lymphocytaires au niveau des reins, de la rate, du foie, de la moelle osseuse (Tempka) ; et même des lésions d'hyperplasie leucémique (de Lavergne).

2) On les rencontre encore dans les formes symptomatiques, et elles dépendent de la cause qui a déclanché le syndrôme agranulocytaire. Il s'agit, dans ces cas, de lésions viscérales dues, soit à une intoxication, soit à une septicèmie.

On conçoit aisément quelle peut être la variété et l'extension des lésions, qui viennent s'ajouter aux signes anatomo-pathologiques propres à la carence granulocytaire.

# Pathogénie

Bien qu'elle soit encore fort obscure, certains points ont été cependant précises, concernant les lésions ulcéro-nécrotiques et le mécanisme de la disparition des polynucléaires.

1°) La plupart des auteurs rejettent la spécifité de l'angine ; et Reyne fait remarquer qu'on pourrait aussi bien parler de rectite, de dermatite agranulocytaire. L'angine n'est d'ailleurs pas constante ; elle peut n'apparaître qu'à une période tardive de l'évolution (Bantz) ; on assiste d'autre part à sa réalisation quasi-expérimentale (Jacquelain), dans les agranulocytoses toxiques. Aussi, l'on ne saurait admettre la conception de Friedemann, qui considère l'agranulocytose comme le résultat d'une infection à point de départ amygdalien. Et ces altérations nécrotiques de la peau et des muqueuses semblent bien être la conséquence de la leucopénie, au niveau de tissus exposés aux infections et privés de leurs moyens de défense.

2°) Pour expliquer la disparition des polynucléaires, on peut avec Kastlin envisager trois hypothèses :

a) une leucolyse périphérique exagérée. Bien que les propriétés leucolytiques du sérum n'aient jamais été recherchées, l'absence sur les lames de sang de débris de polynucléaires et la négativité des réactions de Winckler vont à l'encontre de cette hypothèse. Ce facteur, auquel Schultz attribue un rôle important, intervient toutefois dans certaines formes frustes et transitoires.

b) une répartition anormale des polynucléaires : David a défendu cette hypothèse, en se basant sur un seul cas, dans lequel l'examen histologique de la moelle osseuse s'était montré normal ; il y aurait donc insuffisance d'émission et non de formation des granulocytes. Mais dans la plupart des cas, l'épreuve de l'adrénaline ne provoque aucun afflux leucocytaire ; et les examens de sang, des organes et de la moelle osseuse concordent pour montrer l'absence de polynucléaires.

c) un trouble dans la formation des granulocytes semble devoir être incriminé dans la plupart des cas, et « la déficience du système granulocytaire paraît bien être le trouble essentiel responsable de la disparition des granulocytes ». (Aubertin).

3°) Comment expliquer cette déficience :

L'hypothèse de Schultz d'une toxi-infection spécifique, mais dont il ne précise pas la nature, ne saurait être admise ; car l'on observe des syndrômes absolument superposables aux cas de Schultz, au cours d'infections

et d'intoxications bien déterminées. Aussi, Aubertin considère-t-il l'agranulocytose comme « une réponse particulière à l'égard de sollicitations d'ordres divers ». Ces sollicitations apparaissent comme les causes déclanchantes du syndrôme.

Pour expliquer comment ces causes déterminent la réaction si spéciale que constitue l'agranulocytose, on a fait intervenir divers facteurs.

Certains auteurs pensent à une moindre résistance congénitale de la moelle osseuse. Bickel a retrouvé des anomalies sanguines chez tous les membres de la famille d'un de ses malades, et la parenté morbide de l'agranulocytose avec les anémies aplastiques et les leucémies aiguës lui fait supposer que toutes ces affections ont à leur origine une insuffisance de la moelle osseuse ; cette insuffisance deviendrait manifeste sous l'influence d'agents toxiques ou infectieux.

Friedemann croit à une atteinte des glandes endocrines, et ce fait expliquerait la prédominance du syndrôme pour le sexe féminin. Zikoswsky attribue également la déficience de la leucopoïèse à une atteinte grave des organes chargés d'exciter l'activité médullaire par sécrétion hormonale.

Schœfer se basant sur la fréquence des lésions hépatiques, pense que les modifications sanguines sont en rapport avec ces altérations. En dehors des lésions infectieuses banales, on constate souvent à l'autopsie des altérations chroniques du foie, et Schœfer a vu survenir l'agranulocytose chez un homme atteint de cirrhose alcoolique.

Il est impossible de déterminer la part respective de ces divers facteurs dans la genèse du syndrôme. Mais tout se passe comme si divers agents toxiques ou infectieux déterminaient par action directe ou indirecte une véritable sidération de la mœlle osseuse. Cette sidération est peut-être favorisée par l'existence de causes prédisposantes, et avec Zadek, l'agranulocytose peut être considérée comme une réaction spéciale d'un organisme prédisposé.

Malgré leur incertitude, ces données pathogéniques comportent quelques conclusions thérapeutiques.

## Traitement

Les divers traitements, qui ont été essayés contre l'agranulocytose, ont pour but, de lutter contre la toxi-infection et d'exciter la formation des granulocytes.

On emploiera dans tous les cas le traitement général des infections graves : alimentation substantielle, toni-cardiaques, etc... Divers antiseptiques, acridine, trypa-flavine, mercurochrome, etc... ont été utilisés ; mais cette chimiothérapie ne semble guère efficace.

Le traitement biologique spécifique est indiqué dans les agranulocytoses septicémiques. Dans plusieurs cas le sérum anti-streptococcique a été essayé, et Zibrosky a obtenu deux succès par son emploi.

La thérapeutique de choc par les métaux colloïdaux et les protéines a été préconisée par Zikowsky ; en dehors de son rôle anti-infectieux, elle aurait l'avantage de stimuler l'activité médullaire.

C'est cette stimulation qu'on recherche également par l'emploi des Rayons X. La radiothérapie de la moelle

osseuse employée à faibles doses compte quelques succès à son actif (Friedmann), et Aubertin recommande ce procédé.

Les transfusions sanguines, d'après Reyné, semblent donner quelque amélioration, et sont surtout utiles contre l'anémie et les hémorragies associées ; elles interviennent peut-être dans la défense de l'organisme, à titre substitutif.

Les extraits de moelle osseuse, divers médicaments leucogènes, ont été utilisés ; mais ils ne semblent pas avoir donné de résultats appréciables.

La lutte contre les hémorragies et l'anémie concomitantes, l'emploi d'antiseptiques faibles contre les lésions ulcéro-nécrotiques, compléteront le traitement, malheusement inefficace dans la plupart des cas.

Il existe enfin des moyens prophylactiques, qu'on peut mettre en œuvre chez les syphilitiques soumis au traitement arsenical ou bismuthique. La gorge de ces malades sera fréquemment examinée et l'angine sera considérée comme un phénomène d'alarme. Jacquelain a même proposé de pratiquer dans ces cas des examens de sang en série, pour dépister le plus tôt possible la chute des polynucléaires.

# Conclusions

L'agranulocytose doit être considérée comme un syndrôme, caractérisé essentiellement par l'atteinte du système granulocytaire.

Cette atteinte est en apparence primitive dans les syndrômes agranulocytaires idiopathiques ; elle est, dans d'autres cas, secondaire à des infections, ou à des intoxications.

Ces syndrômes idiopathiques et symptomatiques présentent les mêmes modalités, cliniques, hématologiques et évolutives :

a) l'atteinte du système granulocytaire est parfois exclusive, et ces cas correspondent à l'agranulocytose pure, telle que Schultz l'a décrite ;

b) à l'agranulocytose s'associent fréquemment, en proportions variables, d'autres syndrômes hématologiques ; et l'on trouve de nombreuses formes de transition entre l'agranulocytose pure et les agranulocytoses associées ;

c) il existe enfin des « plis de passage » qui relient l'agranulocytose à certains états lympadéniques.

La carence granulocytaire constitue un lien commun à tous ces états ; elle explique la gravité du syndrôme, et l'échec fréquent du traitement.

Il semble donc légitime de considérer l'agranulocytose comme un syndrôme comparable à l'anémie pernicieuse, et envisagée de la sorte « elle mérite de prendre place parmi les grands syndrômes de la pathologie sanguine. » (Aubertin).

---

Vu, bon à imprimer :
*Le Président de thèse,*
R. PIERRET.

Vu :
*Le Doyen,*
Ch. DUBOIS.

Vu et permis d'imprimer :
*Le Recteur de l'Académie,*
CHATELET.

# Bibliographie


1. Aubertin et Lévy. — L'agranulocytose et les syndrômes agranulocytaires. *Archives des mal. du cœur*, p. 369. 1928.

2. Aubertin et Lévy. — Sur un cas d'agranulocytose pure. — *Bull. Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1928, p. 456.

3. Aubertin. — L'agranulocytose. *La Médecine*, mars 1928, p. 469.

4. Aubertin. — Purpura, anémie aplastique hémorragique et agranulocytose post-arsèno-benzolique. *Monde Médical*, 15 novembre 1926.

5. Aubertin, Blancstein et Lehmann. — Deux cas d'agranulocytose chez des syphilitiques traités par l'acétylarsan et le Bismuth. *Soc. Méd. des Hôpitaux*, 24 mai 1929.

6. Baize et Boquien. — L'agranulocytose. *Gaz. des Hôp.*, 5 janvier 1929.

7. Benhamou, Nouchy, et Sudaka-Planty. — Remarques sur un cas d'agranulocytose. *Soc. Méd. des Hôp.*, 12 juillet 1929.

8. Bocage et Filliol. — Angine agranulocytaire et purpura hémorragique au cours d'un traitement anti-syphilitique. *Soc. Méd. des Hôpitaux*, 28 décembre 1928.

9. Bouché. — Anémie fébrile avec agranulocytose. *Soc. Méd. des des Hôpitaux de Bruxelles*, 11 janvier 1930.

10. Bickel. — Des rapports entre l'anémie aplastique aiguë, la lymphadènie aleucèmique et l'agranulocytose. *Wien. Klin. Woch.*, 12 sept. 1929.

11. Brix. — Un cas d'agranulocytose guéri. *Wien. Klin. Woch.*, 1928, p. 1185.

12. Chevallier et Bize. — Forme ulcèreuse de l'adenolymphoïdite aiguë bénigne. *Bull. Soc. méd. des Hôpitaux*, 1928, p. 847.

13. Chevallier et Flandrin. — Un cas d'aleucie hémorragique. *Bull. Soc. méd. des Hôpitaux*, 1928, p. 1264.

14. Chevallier. — La maladie de W. Schultz. *Le Sang*, 1929, n° 3, p. 317.

15. Clerc, Deschamps et Stieffel. Agranulocytose ou leucoblastose aleucèmique. *Bull. Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1927, p. 295.

16. Christof. — Agranulocytose chez le nourrisson. *Wien. Klin. Woch.*, n° 4, 14 mars 1929.

17. Dereux. — Syndrôme neuro-anèmique. *Soc. Méd. des Hôp.*, 3 mai 1929.

18. Dufourt. — Angine agranulocytaire chez une fillette de 12 ans. *Bull. Soc. de Pédiatrie*, 1927, p. 509.

19. Flandin. — Un cas d'agranulocytose. *Bull. Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1926, p. 1461.

20. Flandin et Roberti. — Purpura hémorragique mortel dû à une intoxication par les vapeurs de Benzol. *Bull. Soc. Méd. des Hôp.*, 1922, p. 58.

21. Friedemann. — Heilung der Angina Agranulocytotica durch Rœntgenstrahlen. *Deutch. Med. Woch.*, 1927, n° 52.

22. Geschelin. — Angina agranulocytotica. *Wtratschbnoïe Dielo*, 1927.

23. Hill. — *Calif. and West. med.*, novembre 1926, p. 609.

24. Hirsch. — Ueber angina agnanulocytotica. *Münch. Med. Woch.*, 1927, p. 762.

25. Ischistowitsch. — L'agranulocytose. *Wtratschbnoïe Dielo*, 1927.

26. Jacquelain, Celice et Langlois. — Sur un cas d'agranulocytose post-arsenobenzolique. *Soc. Méd. des Hôpitaux*, 11 janvier 1929.

27. Jedlicka. — Formules hématologiques anormales au cours des septicémies. *Le Sang*, 1928, n° 1, p. 10.

28. Langeron, Defaux et Danès. — *Lyon Médical*, 1928, p. 738.

29. de Lavergne, Abel et Debennedetti. — *Soc. Méd. des Hôp.*, 31 janvier 1930.

30. Lowett. — Agranulocytic angina. *Journ. of Amer. Méd. Asso.*, 1924, p. 1498.

31. Moldawsky. — L'influence du travail professionnel des radiologues sur les fonctions de la moelle. *Folia Hœmatologica*, 1928, p. 145.

32. Mouzon. — L'agranulocytose. *Presse méd.*, 1926, n° 81, p. 1269.

33. Mouquin et Fleury. — Syndrômes agranulocytaires frustes chez deux syphilitiques traités, l'un par le novar, l'autre par le bismuth. *Soc. Méd. des Hôp.*, 31 mai 1929.

34. Mussio-Fournier, Garra, Rocca et Monestier. .. Un cas d'anémie aplastique. *Soc. Med. des Hôpitaux*, 3 février 1928.

35. Paroulek. — Septicémie agranulo-myeloblastique. *Archives des maladies du cœur*, 1927, n° 10, p. 648.

36. Perrin. — Un cas d'agranulocytose. *Soc. Méd. des Hôp.*, 18 janv. 1929.

37. M^me^ Pouzin-Malègue. .. Un cas d'agranulocytose. *Bull. Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1928, p. 1787.

38. Roch et Mozer. — Angina agranulocytotica. *Presse Méd.*, 1926, p. 1171.

39. Roch et Mozer. — Lymphomatose médullaire aiguë aleucémique ; leucopénie extrême ; poussée leucémique transitoire. *Bull. Soc. méd. des Hôpitaux*, 1926, p. 1772.

40. Rose et Houser. — L'angine agranulocytaire est-elle une entité clinique ? *Archives of internal Medicine*, n° 4, avril 1929.

41. Reye. — Sur la question de l'agranulocytose. — *Mediz. Klinik.* 1929.

42. Reyne. — Les altérations de la peau et des muqueuses dans l'agranulocytose. *Dermatologische Woch.*, 30 nov. 1929, n° 48.

43. Schultz. — Les données nouvelles concernant l'agranulocytose. *Münch. Medizi. Woch.*, 1928.

44. Schultz. — Un cas d'agranulocytose avec localisation à l'œsophage, et remarques générales sur cet état pathologique. *Klin. Woch.*, 13 août 1929.

45. Simon. — Un nouveau mode d'intoxication par les arsènobenzènes, l'angine agranulocytaire. *Bull. med.*, 27 février 1929, p. 244.

46. Splengler. — Le pronostic de l'agranulocytose. *Wien. Klini. Woch.*, n° 1, 2 janvier 1930, p. 45.

47. Tapia et Diego Garcia Alonso. — Sur deux cas d'agranulocytose. *Arch. de med. circ. y exp.*, 20 octobre 1928, p. 429.

48. Turriès. — Syndr. non classés à mononucléose. *Gaz. des Hôp.*, 1927, p. 1661.

49. Wilson. — Mononucléose et leucopènie neutrophiles, consécutives à un traitement anti-syphilitique. *The American Journal of the Médical Sciences*, janvier 1929, n° 687, p. 88.

50. Zibrosky. — Au sujet de l'agranulocytose. *Wien Klin. Woch.*, 1927.

51. Zikowsky. — Contribution à la question de l'agranulocytose. *Wien. Klin. Woch.*, 1928, n° 21.

---

*Note.* — On trouvera une bibliographie complète de la question dans le Mémoire d'Aubertin et Lévy, cité plus haut. Nous nous sommes surtout efforcés de relever les faits postérieurs à cette publication.

# Table des Matières


Introduction ..... 7

Historique ..... 9

I. — *Syndrômes agranulocytaires idiopathiques* ..... 11

A. — Forme pure de Schultz ..... 12

B. — Formes associées ..... 24

C. — Formes de transition ..... 31

II. — *Syndrômes agranulocytaires symptomatiques* ..... 39

A. — Formes infectieuses ..... 39

B. — Formes toxiques ..... 43

Evolution et Pronostic ..... 49

Diagnostic ..... 53

Anatomie Pathologique ..... 57

Pathogénie ..... 61

Traitement ..... 65

Conclusion ..... 67

Bibliographie ..... 69

Imprimerie
DOURIEZ-BATAILLE
140, rue Nationale
LILLE